

Les stabilisations temporaires spontanées et provoquées au cours de l'évolution des épithéliomas

THESE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
DE LYON

et soutenue publiquement le 29 Novembre 1955

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Robert EYDAN

ANCIEN ÉLÈVE DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE
ANCIEN EXTERNE DES HÔPITAUX

Né le 20 Septembre 1929, à Lyon

IMPRIMERIE DE TRÉVOUX
J. PATISSIER

1955

**Les stabilisations temporaires
spontanées et provoquées
au cours de l'évolution des épithéliomas**

Les stabilisations temporaires spontanées et provoquées au cours de l'évolution des épithéliomas

THESE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE LYON

et soutenue publiquement le 29 Novembre 1955

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Robert EYDAN

ANCIEN ÉLÈVE DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE
ANCIEN EXTERNE DES HÔPITAUX

Né le 20 Septembre 1929, à Lyon

IMPRIMERIE DE TREVoux
J. PATISSIER

1955

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire	M. J. LÉPINE
Doyen	M. H. HERMANN
Assesseur	M. J. GATÉ

Professeurs Honoraires

MM. NICOLAS, COLLET, CLUZET, BÉRARD, GUIART, PIÉRY, CADE, PATEL, LÉPINE, SAVY, TRILLAT, LERICHE, MOURIQUAND, MAZEL, LEULIER, GARIN

Professeurs

Clinique médicale A.....	FROMENT
Clinique médicale B.....	P. KAVAUULT
Clinique chirurgicale A.....	SANTY
Clinique chirurgicale B.....	WERTHEIMER
Clinique Ophtalmologique.....	BONNET
Clinique urologique.....	CIBERT
Clinique et prophylaxie de la tuberculose.....	DUFOUT
Clinique dermatologique et syphiligraphique.....	GATÉ
Clinique neuro-psychiatrique et Hygiène mentale.....	DECHAUME
Clinique des maladies infectieuses et bactériologie.....	SEDALLIAN
Clinique chirurgicale orthopédique et infantile.....	GUILLEMINET
Clinique gynécologique.....	POLLOSSON
Clinique obstétricale.....	PIGEAUD
Clinique stomatologique.....	DUCLOS
Clinique médicale Infantile et Hygiène du 1 ^{er} Age.....	BERNHEIM
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	MAYOUX
Physiologie.....	HERMANN
Anatomie Pathologique.....	J. F. MARTIN
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie.....	PONTHUS (<i>détaché à Beyrouth</i>)
Thérapeutique chirurgicale et Chirurgie opératoire.....	ROCHET
Chimie organique et toxicologie.....	CHAMBON
Pathologie générale et expérimentale.....	JOSSERAND
Hydrologie thérap., climatologie et écologie sociale.....	LELORE
Anatomie.....	GABRIELLE
Pathologie interne.....	CROIZAT
Chimie biologique et médicale.....	ENSELME
Pathologie chirurgicale.....	MALLET-GUY
Histologie.....	NOEL
Pharmacie galénique et matière médicale.....	REVOL
Médecine du Travail.....	BOURRET
Thérapeutique.....	LEVRAI
Hygiène et Action sanitaire et sociale.....	SOHIER
Biologie médicale et pharmacodynamie.....	JOURDAN
Botanique et Cryptogamie.....	NETIEN
Propédeutique chirurgicale.....	BERTRAND
Chimie analytique Pharmaceutique.....	BADINAND
Pharmacie et Pharmacologie.....	DREVEN
Médecine Légale et Déontologie.....	ROCHE
Parasitologie et Pathologie exotique.....	X...

Professeurs titulaires sans chaire

Obstétrique	BANSILLON	Physique biologique.....	BERGER
-------------------	-----------	--------------------------	--------

Maitres de Conférences — Agrégés

Parasitologie	ROMAN	Pharmacie galénique et matière médicale.....	DORCHE
Parasitologie	COUDERT	Anatomie	DUROUX
Physiologie	CIER	Pharmacie et Pharmacol.	CIER A.
Physiologie	CHATONNET	Hygiène	BÉNAZET
Chimie biologique et médicale	CREYSSSEL R.	Anatomie pathologique.....	FEROLDI
Bactériologie	BERTOYE A.	Chimie organique et toxicologie	PERROT

Agrégés en exercice

Pathologie médicale	GALY	Ophtalmologie	PAUFIQUE
Pathologie médicale	GONIN	Obstétrique	MAGNIN
Pathologie médicale	GUINET	Obstétrique	MATHIEU J.
Pathologie médicale	PONT	Obstétrique	BURTHIAULT
Pathologie médicale	VIGNON	Oto-Rhino-Laryngologie	GIGNOUX
Pathologie médicale	REVOL	Dermato-syphiligraphie.....	THIERS
Pathologie médicale	TRAEGER	Urologie	PERRIN
Pathologie chirurgicale.....	MANSUY	Neuro-chirurgie	LECUIRE
Pathologie chirurgicale.....	D'ARGENT	Orthopédie	MARION J.
Pathologie chirurgicale.....	GUILLET	Stomatologie	FREIDEL
Pathologie chirurgicale.....	MARION P.	Electro-radiologie	PAPILLON
Pathologie chirurgicale.....	MICHAUD	Pédiatrie et puériculture	FRANÇOIS
Pathologie chirurgicale.....	JAUBERT DE BEAUJEU	Thérapeutique	BRETTE
Pathologie chirurgicale.....	SAUTOT	Maladies infectieuses	MONNET

Chargé des Fonctions d'Agrégé

Médecine légale..... COLIN

Chargés des Fonctions de Maître de conférences — Agrégés

Histologie	DUMONT L.	Physique biologique	MORET
------------------	-----------	---------------------------	-------

Examineurs de la Thèse

M. SANTY, *Président* ;

MM. CIBERT, JOSSERAND et J. CREYSSSEL, *Assesseurs*.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MA FEMME ET A MA FILLE

A MES BEAUX-PARENTS

A MA FAMILLE

A TOUS MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR SANTY

Pour le très grand honneur qu'il nous a fait d'accepter la présidence de notre Jury de thèse.

Pour la très grande clarté et la richesse de l'enseignement qu'il nous a donné au cours de notre premier semestre d'externat.

Nous le prions de bien vouloir agréer nos remerciements respectueux et de croire à notre profonde reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR CIBERT

Un fructueux semestre d'external passé dans son service hospitalier nous a permis d'apprécier son amabilité et la richesse de ses connaissances.

Puisse-t-il trouver ici l'expression de nos respectueux hommages.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR JOSSERAND

Il nous a inspiré cette thèse. Ses connaissances et son expérience sur ce sujet qu'il étudie avec persévérance depuis de nombreuses années nous ont constamment guidé au cours de ce travail.

Qu'il soit assuré de notre respectueuse gratitude pour la sympathie qu'il nous a témoignée et pour tout ce qu'il nous a enseigné.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ J. CREYSSEL

Pour tout ce qu'il nous a appris pendant les six mois passés dans son service.

Nous lui exprimons notre profond respect.

A NOS MAITRES D'EXTERNAT

- 1^{er} Semestre : MONSIEUR LE PROFESSEUR SANTY
2^e Semestre : MONSIEUR LE PROFESSEUR GUILLEMINET
3^e Semestre : MONSIEUR LE PROFESSEUR CIBERT
4^e Semestre : MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ J. CREYSSSEL
5^e Semestre : MONSIEUR LE PROFESSEUR JOSSERAND
6^e Semestre : MONSIEUR LE DOCTEUR ROMAGNY

Hommages respectueux.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ D'ARGENT.

*Qui a bien voulu, par quelques
conseils, nous faire bénéficier de sa
grande expérience.*

*Nous l'assurons de notre respec-
tueuse reconnaissance.*

A TOUS NOS MAITRES
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE LYON

A MONSIEUR LE MÉDECIN GÉNÉRAL GIRAUD

PROFESSEUR AGRÉGÉ DU VAL DE GRACE
DIRECTEUR DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE
ET DE L'HÔPITAL MILITAIRE D'INSTRUCTION DESGENETTES

A MESSIEURS LES OFFICIERS
DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE
ET DE L'HOPITAL MILITAIRE D'INSTRUCTION
DESGENETTES

A TOUS NOS CAMARADES
DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE

« ... La latence pendant de nombreuses années
« de nids cellulaires restés dans l'organisme est
« une particularité à la fois inquiétante et énig-
« matique qui exige toutes les réflexions possibles
« axées vers les différentes théories pathogéni-
« ques du cancer ».

A. BOHLIG (*Strahlentherapie*, Avril 1955).

INTRODUCTION

Les recherches expérimentales et cliniques qui sont faites au sujet du cancer sont le plus souvent axées sur les causes déterminantes de celui-ci et ceci semble avoir détourné l'attention d'un autre chapitre de la carcinologie : le mode d'évolution du processus cancéreux, et les conditions qui en permettent la latence plus ou moins prolongée.

C'est surtout sur ces derniers points que nous voulons faire porter cette étude.

Les cancers, en tant que maladie, sont définis par une entité anatomo-clinique à la fois morphologique, histologique et évolutive.

Le cancer peut être caractérisé comme étant une affection due à la présence dans l'organisme de cellules particulières qui, issues de l'individu lui-même, amènent à plus ou moins brève échéance la mort de celui-ci, d'une part par leur croissance rapide, désordonnée et extensive, d'autre part par leur dissémination à distance, et enfin par les phénomènes autotoxiques résultant de la résorption des éléments nécrosés.

L'issue fatale peut être le fait de mécanismes locaux d'explication souvent facile ou de mécanismes généraux de nature beaucoup plus complexe et mystérieuse.

L'observation courante, et nous en citerons quelques cas qui nous ont paru particulièrement démonstratifs, nous montre que souvent l'évolution du processus néoplasique, aussi bien du point de vue local que général, se fait par poussées évolutives séparées par des périodes de stabilisation plus ou moins nettes et plus ou moins longues.

Ces faits déjà mis en évidence, dès 1934, par MM. ARLOING, MOREL et JOSSEFAND, ont été récemment étudiés par HUGENIN (37) qui cite des cas de syndromes métastatiques aigus avec régression possible des signes cliniques, alors que DELARUE (17) insiste sur l'importance de la notion d'offensives et de trêves.

Nous nous proposons, au cours de ce travail, d'étudier les poussées évolutives des épithéliomas dans une première partie, puis les phases non évolutives, dont la durée peut prendre le pas sur les précédentes, aboutissant ainsi à des périodes de stabilisation.

Ces périodes de stabilisation sont, soit isolées, survenant sans liaison avec des processus morbides ou physiologiques analysables, soit contemporains de tels phénomènes sans qu'il ne soit toujours possible d'établir des relations de cause à effet. Enfin plus intéressants sont les cas où cette stabilisation est provoquée par des moyens thérapeutiques divers.

L'existence de telles périodes de stabilisation est pleine d'intérêt, car la thérapeutique qui arriverait à les provoquer et surtout à les prolonger ouvre des perspectives intéressantes sur la thérapeutique anti-cancéreuse.

Nous chercherons enfin à relier entre eux quelques faits cliniques, thérapeutiques et expérimentaux et essayerons d'en tirer quelques conclusions.

Première Partie

Les poussées évolutives au cours de l'évolution des épithéliomas

Ces poussées évolutives, de constatation courante, sont réalisées par une extension, plus ou moins brusque, à la fois locale et générale, du processus cancéreux ; phénomène accompagné d'atteinte de l'état général et de réactions tissulaires péritumorales.

Leur étude représente un chapitre plein d'intérêt, mais qui est encore bien obscur.

En effet, dans la majorité des cas, ces poussées se font sans cause analysable et sans que l'on soit à même de mettre en évidence des modifications biologiques dans l'organisme.

Cependant un fait est, semble-t-il, très important, en ce qui concerne l'étude de ces poussées ; c'est l'*accélération de la vitesse de sédimentation*.

Celle-ci, mesurée avec les tubes employés par CESARI, CORDIER puis BARBIER, est normale au début du cancer, mais s'accélère ensuite dans la mesure même où il a évolué « le chiffre du premier quart d'heure mesurant l'intensité de l'élément inflammatoire (d'origine microbienne ou non microbienne) tandis que le chiffre horaire mesure l'atteinte de l'état général » (A. JOSSERAND) (40).

Les causes déclenchantes connues.

Bien que ceci ne soit pas la règle, on peut, parfois mettre en évidence, au cours des poussées néoplasiques, des causes déclenchantes ; ce sont essentiellement des causes :

- traumatiques ;
- hormonales ;
- psychiques .

1° LES CAUSES TRAUMATIQUES.

Les traumatismes chirurgicaux sont une cause fréquente et bien connue de déclenchement des poussées évolutives, mais, chose intéressante, l'acte opératoire peut être totalement étranger à la tumeur elle-même et n'en avoir pas moins un effet néfaste manifeste.

Quant aux traumatismes naturels leur rôle n'est certes pas négligeable : aussi bien en ce qui concerne la poussée évolutive initiale que les poussées postérieures. Ce fait est particulièrement net pour les tumeurs mélaniques ; et d'autre part il n'est pas rare qu'une malade, venant consulter pour une tumeur du sein, invoque un traumatisme local à son origine, mais la coïncidence est toujours possible.

WALLIN (82) cite la curieuse observation d'une malade porteuse d'un épithélioma du sein, non traité et évoluant depuis 10 ans, chez qui est survenu, 6 semaines après un violent traumatisme local une fracture spontanée du tibia. La radiographie et l'intervention exploratrice en ont prouvé la nature métastatique.

2° LES CAUSES HORMONALES.

Les phénomènes hormonaux jouent également un rôle important, et nous ne ferons que rappeler l'influence, en général néfaste, de la grossesse sur les cancers génitaux de la femme, bien que, pendant la durée même de l'état gravide un ralentissement puisse s'observer, l'aggravation rapide survenant après l'accouchement.

Les preuves expérimentales du rôle des hormones sont d'ailleurs nombreuses et des thérapeutiques malencontreuses ont permis de transposer, dans certains cas, ces données à l'homme (SANTY et DARGENT) (72), PAPIN (64).

Ces cas sont nombreux et nous nous souvenons d'avoir vu chez notre Maître le Professeur SANTY une femme d'une cinquantaine d'années, porteuse d'un cancer du sein développé sur une maladie de Reclus ancienne, chez qui l'apparition de ce néoplasme avait suivi de peu un traitement œstrogénique pour troubles de la ménopause. On ne peut pas ne pas établir de relation entre les deux faits.

3° LES CAUSES PSYCHIQUES.

Certaines observations troublantes permettent de penser qu'elles jouent un rôle dans l'évolution du processus cancéreux, mais ici les phénomènes sont subjectifs et difficiles à interpréter. Cependant il n'est pas rare de noter dans les semaines ou les mois qui ont précédé une poussée évolutive,

voire même une première manifestation de cancer, un choc affectif.

Voici étudiés brièvement quelques causes analysables de poussées évolutives pour lesquelles deux remarques sont à faire :

a) Celles-ci sont l'exception, car il est rare en effet de pouvoir mettre de telles causes en évidence.

b) Elles ne déclenchent pas automatiquement des poussées évolutives. En effet nous avons vu un malade, hospitalisé au pavillon N bis, porteur d'un cancer de la langue, dont l'évolution n'a été troublée en aucun point par une intervention pour hernie étranglée avec suites opératoires très troublées.

De même nous avons l'occasion de citer des cas de grossesse n'ayant pas eu d'effet péjoratif sur des cancers.

Il semble donc, qu'ici comme dans beaucoup de chapitres de la cancérologie, aucune règle absolue ne puisse être formulée, et il semble qu'il soit logique de faire intervenir dans l'explication de ces faits la notion d'équilibre sur laquelle nous nous proposons de revenir.



Deuxième Partie

Les stabilisations spontanées et provoquées au cours de l'évolution des épithéliomas

PREMIER CHAPITRE

ETUDE DES STABILISATIONS SPONTANÉES

Elles peuvent être de deux ordres : soit stabilisation de la tumeur primitive, soit stabilisation de ses métastases.

I. — Les stabilisations de la tumeur primitive.

Nous rappellerons tout d'abord, au titre de la stabilisation locale, les nombreuses observations de cancer se révélant par une métastase et qui ne se manifestent anatomiquement et macroscopiquement que beaucoup plus tard.

L'observation personnelle suivante est particulièrement démonstrative d'un tel fait :

OBSERVATION n° 1. — AR... Albert, 65 ans.

Sans antécédents notables, présente en 1946 des adénopathies au niveau de la chaîne jugulaire externe droite, adénopathies isolées d'allure néoplasique. L'examen oto-rhino-laryngologique est négatif et on pratique un curage ganglionnaire cervical à droite.

L'examen histologique des fragments prélevés montre qu'il s'agit de métastases d'un épithélioma pavimenteux malpighien à disposition papillaire avec quelques kératinisations isolées.

Le malade subit alors quelques séances de radiothérapie et il va bien jusqu'en 1951, date à laquelle apparaissent des adénopathies cervicales gauches, donc du côté opposé.

Un curage ganglionnaire gauche est fait dont l'histologie confirme la nature néoplasique. On note alors la nature indifféren-

ciée de ces métastases dont on ne peut préciser l'origine anatomique.

L'examen bucco-pharyngé ne montre qu'une leucoplasie importante de la face interne des joues dont la biopsie confirme la nature bénigne (angio-papillome fibreux).

On pratique à nouveau six séances de radiothérapie complémentaires.

Le malade va alors très bien jusqu'en Juillet 1955 date à laquelle apparaît une gêne à la déglutition au niveau du bord droit de la langue. Une hémorragie locale cède rapidement au traitement médical.

Le malade est vu à ce moment au centre anti-cancéreux où, devant l'extension des lésions d'apparition rapide, on repousse chirurgie et radiothérapie ; il passe dans le service (Pavillon Nbis Hôpital Edouard-Herriot) où l'on se contente d'un traitement symptomatique. L'examen montre, en effet, des lésions très étendues : une masse dure, infiltrée, non ulcérée, siégeant au niveau du bord droit de la langue, envahit celle-ci jusqu'au V lingual et déborde en arrière sur le sillon gingivo-lingual. Le traitement symptomatique amène un mieux sensible, mais le malade meurt par hémorragie le 6 Février 1955. L'autopsie ne révèle aucune métastase macroscopique.

Chez ce malade nous relevons deux faits importants :

1° *La stabilisation locale de la tumeur primitive pendant huit ans*, au stade purement microscopique.

2° *L'évolution du type histologique de la tumeur* qui s'est faite vers un stade de dédifférenciation.

L'observation suivante concerne une tumeur primitive sans métastase.

OBSERVATION n° 2. — M..., 50 ans.

Ce malade présentait depuis 4 ans des poussées bronchitiques lorsqu'il se présenta à une consultation hospitalière en Août 1949. Une radiographie pulmonaire montra une image suspecte ; mais l'examen bronchoscopique ne fut pas concluant. L'année suivante le malade opéré pour ulcus gastrique présentait toujours la même image juxta-hilaire droite suspecte. Les poussées bronchitiques se succédèrent jusqu'en Avril 1951, date à laquelle un état fébrile motiva l'hospitalisation au Pavillon Nbis. On fait alors, au cours d'une thoracotomie exploratrice (Professeur SANY) la preuve histologique de l'affection : cancer à grandes cellules claires. Le malade est alors mis au traitement chimiothérapique avec rémission pendant un an. Ainsi ce malade qui souffrait depuis 4 ans est resté ensuite pendant près de deux ans avec le même aspect radiologique de la tumeur (Observation publiée en détail par notre maître le Professeur JOSSEMAND (40).

Puis deux nouvelles années s'écoulèrent avant la mort du malade, un sursis de un an ayant été obtenu par la chimiothérapie palliative.

Dans l'ensemble, une telle évolution paraît s'être étendue sur deux années de stabilisation spontanée (peut-être six

si l'on y joint les quatre années de syndrome bronchitique qui les précéderent) puis deux années de survie provoquée cette fois ci par la chimiothérapie.

De nombreux faits analogues pourraient être rapportés, ces deux cas personnels nous ont paru particulièrement démonstratifs.

II. — Les stabilisations des métastases.

Inversement à celles du chapitre précédent, certaines tumeurs restent stabilisées au niveau de leurs métastases alors que la tumeur primitive a été enlevée chirurgicalement ou qu'elle continue à évoluer pour son propre compte.

Certes, ces cas n'entrent pas tous dans le cadre des stabilisations spontanées au sens propre du terme, puisqu'il y a eu un acte chirurgical, mais il n'en reste pas moins vrai que sur le plan purement local persiste un ou des foyers stabilisés de cellules cancéreuses.

Ces cas sont extrêmement fréquents, puisqu'ils englobent toutes les observations de récidives cancéreuses après ablation d'une tumeur primitive, et l'on en connaît d'extrêmement tardives. Les statistiques de HALSTEDT, citées par LEWIS, DEAN et W. F. RIEHOFF (52) ne nous montrent-elles pas un cas de récidive après 32 *ans de stabilisation* alors que BOHLIG (7) cite le cas suivant :

Une malade, opérée d'un cancer du sein à l'âge de 33 ans, sans radiothérapie complémentaire, aura une vie normale pendant 30 ans (cette femme a eu entre temps une fausse couche à 36 ans et un accouchement normal à 37 ans). C'est à l'âge de 63 ans qu'elle présente des signes de métastases cérébrales qui entraînent rapidement la mort. Il n'existe pas de métastases pulmonaires concomitantes.

Nous ne saurions citer ici les très nombreuses observations de récidives tardives, nous tenons cependant à rappeler quelques cas particuliers :

Ainsi TOURAINE (79), à propos d'un article de GECHMAN (29), cite le cas d'une malade de 53 ans ayant présenté une carcinose cutanée généralisée en explosion 7 et 10 ans après l'exérèse de cancers des deux seins, et ceci au cours de deux poussées évolutives nettement séparées par un intervalle de 7 mois.

Le Professeur JOSSERAND a publié un cas analogue (42).

FICARRA (23), d'autre part, publie le cas d'une femme morte de métastases multiples 20 ans après une mastectomie bilatérale chez qui il relève deux faits particuliers : d'une part la disposition des métastases qui ne dépassent pas le

coude et le genou (fait déjà signalé par BASTON (6), et, d'autre part, le caractère extrêmement rapide de la poussée évolutive terminale.

Plus intéressantes peut-être sont les métastases dont on peut faire la preuve à la fois de l'existence et de la stabilité. Tel est par exemple le cas des métastases pulmonaires de néoplasmes thyroïdiens, particulièrement chez le jeune ; celles-ci sont faciles à déceler et à suivre par l'examen radiologique pulmonaire.

Notre Maître, le Professeur Agrégé CREYSSEL a eu l'obligeance de nous communiquer un cas personnel :

Il s'agit d'une malade ayant présenté un cancer de l'ovaire, pour lequel a été pratiquée une exérèse, et chez qui est apparue, dans les semaines qui ont suivi l'intervention, une masse dure au niveau du cul-de-sac de Douglas évoquant une métastase. La malade est perdue de vue et n'est réexaminée que 20 ans après. La masse déjà décrite est retrouvée absolument inchangée.

Enfin, bien que des réserves soient faites par certains auteurs, il y a lieu de rappeler que la fréquence des métastases ovariennes du cancer du sein chez la femme est bien supérieure du point de vue histologique à ce qu'elle est du point de vue clinique (SICARD) (78).

III. — Cas portant à discussion.

Ces cas englobent un ensemble de faits relativement disparates.

a) *C'est le cas de ces malades dont l'histoire clinique permet de supposer que l'affection néoplasique évoluait depuis un certain temps le jour où le médecin a été consulté pour la première fois.* Nous rappellerons notre observation n° 2 : ce malade qui n'avait aucun antécédent pulmonaire a commencé à présenter 4 ans avant la première consultation un syndrome de bronchite chronique qui fait émettre l'hypothèse du début de son affection à cette période.

b) *C'est ensuite la question controversée de la cancérisation des tumeurs bénignes.* Certains faits sont incontestables du point de vue anatomo-pathologique et clinique, mais il est souvent délicat de tracer une frontière entre processus malin et processus bénin.

e) *Ce sont certaines tumeurs à évolution lente qui présentent un brusque changement de leur rythme évolutif dans les mois précédant l'issue fatale.*

f) *Ce sont enfin les néoplasmes latents de découverte purement histologique.* KAHLER (45) cite les travaux d'un groupe d'histologistes qui auraient découvert l'existence de 14 à 46 % de petits cancers de la prostate à l'autopsie d'homme de plus de 50 ans. GATCH (27) aurait trouvé, dans des recherches analogues, environ 10 % de néoplasmes du sein chez les malades mortes d'affections tout à fait étrangères au processus cancéreux.

Ces chiffres, comparés à la fréquence relativement faible des néoplasmes à manifestation clinique, permettent d'affirmer qu'un grand nombre de ces noyaux cancéreux restent muets, stabilisés d'emblée, et ne font jamais parler d'eux.

Ces quelques faits nous permettent de conclure à la possibilité d'une carcinostase spontanée réalisée par la faculté qu'a l'organisme de maintenir à l'état de stabilisation certains néoplasmes.

IV. — Les stabilisations paraissant favorisées par des conditions spéciales.

Si ces observations sont plus rares, elles n'en sont que plus intéressantes du point de vue physio-pathologique. Il y a lieu d'ailleurs de les rapprocher des poussées évolutives déclenchées ou accélérées par des phénomènes analogues.

Ces stabilisations sont soit liées à des phénomènes physiologiques — ceux qui se déroulent dans les sphères génitales étant les plus typiques — soit liées à des phénomènes pathologiques : infections et infestations.

a) FACTEURS ALIMENTAIRES.

Nous ne ferons que rappeler brièvement le rôle stabilisateur de la famine et du jeûne sur les néoplasmes.

b) LA GROSSESSE.

La grossesse, phénomène complexe, accélère le plus souvent l'évolution des cancers. Mais si ceci est la règle, et conduit à des mesures thérapeutiques très particulières (DARGENT, MAYER et ARCHAMBAUD) (15), il arrive que la gestation n'ait pas d'influence, ou que même, au contraire, elle s'oppose à l'évolution du processus néoplasique (DIVINÉ) (20). LEVY (51) a même publié récemment un cas de guérison paradoxale d'un cancer du col utérin chez une femme enceinte :

Il s'agissait d'une malade de 45 ans, multipare, en très bon état général, consultant pour arrêt des règles datant de 3 mois avec petites pertes rosées, provoquées, capricieuses et tenaces.

Les examens cliniques et de laboratoires montrèrent qu'il s'agissait d'un épithélioma atypique du col utérin chez une malade enceinte de 3 mois. La tumeur assez importante n'avait pas envahi ganglions et paramètre. La malade refuse tout traitement et elle est revue 2 mois après son accouchement (spontané et à terme), elle va bien et l'examen ne montre plus aucune trace de la tumeur. Deux ans après apparurent des signes de ménopause, mais de plus l'examen montre l'existence d'un kraurosis vulvæ et surtout d'une tumeur du col identique à la première aussi bien du point de vue anatomique qu'histologique.

Cette observation est très troublante, cependant une réserve a été faite par le Docteur BECLERE qui rappelle les résultats d'études américaines sur l'aspect pseudo-néoplasique des *cellules* du col pendant la grossesse, aspect qui disparaît complètement après l'accouchement.

c) LES MALADIES INFECTIEUSES.

Nous rappellerons les publications faites au sujet de cas de stabilisations, voire même de guérison de néoplasmes au cours d'infection et d'infestation (érysipèle, tuberculose, paludisme, trypanosomiasés) cités par M. MOSINGER (61).

d) LE CAS DES CHORIO-ÉPITHÉLIOMES MALINS.

Le chorio-épithéliome a fait l'objet de remarquables travaux de HINGLAIS et HINGLAIS (33).

Ces auteurs ont montré que, après la grossesse normale, le taux du prolane B sérique et urinaire tombe définitivement à moins de 3 Unités lapine en 48 heures environ. D'autre part, chez des femmes opérées pour chorio-épithéliome malin, cliniquement et biologiquement guéries, le taux des prolans urinaires ne descend pas aussi rapidement, la courbe d'élimination de ces prolans pouvant même présenter des réascensions passagères. Ils en déduisent que :

a) La persistance d'un résidu hormonal est le témoin de la présence de cellules néoplasiques dans l'organisme après l'intervention, et ceci est vérifié quelle que soit la précocité de l'acte chirurgical.

b) L'importance relative des foyers métastasiques et de la tumeur primitive utérine n'est soumise à aucune règle.

c) Il s'agissait de cas de haute malignité prouvée au point de vue clinique, histologique et biologique.

d) La guérison est totale, indépendante du type histologique et du siège anatomique ; la disparition des métastases est complète biologiquement.

e) Celle-ci est lente, non pas due à une nécrose tissulaire, mais bien à une lutte avec extinction finale des éléments néoplasiques.

f) Enfin la vitesse de destruction ne dépend ni du type, ni de l'importance initiale des foyers métastatiques.

Les auteurs concluent que « la guérison des métastases « est toujours possible, quelque soit le type histologique de « la tumeur, et ceci jusqu'à un certain degré de leur évolution ; l'évolution bénigne ou maligne dépend essentiellement du rapport entre la masse des métastases et l'activité « variable » des défenses organiques naturelles qui « leur sont opposées ».

Ces quelques observations de stabilisation, voire même de guérison, sont du plus haut intérêt aussi bien du point de vue pathogénique que thérapeutique, démontrant que certains cancers peuvent se stabiliser sans intervention thérapeutique.

Dans un nombre de cas précis, ces stabilisations sont contemporaines de phénomènes biologiques et il est permis de supposer que dans les cas où l'on ne peut rien mettre de particulier en évidence, il faille plutôt incriminer la carence de nos méthodes d'examen que l'absence de modifications de l'organisme. Les données thérapeutiques peuvent apporter quelques lumières sur ces faits.

DEUXIÈME CHAPITRE

ÉTUDE DES STABILISATIONS PROVOQUÉES

A. La chirurgie.

La chirurgie est, et reste à ce jour, dans la majorité des cas, la thérapeutique la plus utilisée et aussi la plus efficace contre le processus cancéreux.

La survie qu'elle apporte est, sans aucun doute, la plus longue, mais certaines réserves sont à faire.

En effet, la guérison au sens absolu du terme, peut-elle être espérée ainsi dans tous les cas ? Nous en doutons.

Rappelons les cas de récidives 20, voire 30 ans après l'éclosion initiale. Ceux-ci sont rares mais si l'on observe les statistiques faites sur un grand nombre de cas, l'on constate que le nombre de récidives par an est sensiblement proportionnel au nombre des malades vivants au début de cette

année (voir statistiques de HALSTEDT, publiées par LEWIS, DEAN et W. F. RIENHOFF) (52). Donc la chirurgie stabiliserait l'évolution des noyaux néoplasiques — disséminés précocement comme l'a montré HINGLAIS — et nous pensons que dans la majorité des cas, elle n'agit pas par un pur processus de stérilisation en enlevant la totalité des cellules cancéreuses, ceci tout au moins en ce qui concerne les néoplasmes qui n'ont pas uniquement une malignité locale.

En effet, celle-ci est assez problématique, car, le réensemencement de la plaie par l'acte chirurgical est fortement probable : SAVIUR (74) ne cite-t-il pas la présence de cellules néoplasiques sur les gants des chirurgiens ?

D'autre part le pouvoir diapédétique de ces cellules, bien visible sur les études micro-cinématographiques (HIZELLA) (39), ne leur permet-il pas un cheminement précoce par les voies naturelles : vaisseaux, lymphatiques ; où sans se traduire cliniquement par un envahissement, leur présence est possible sinon certaine.

Il nous semble donc que la chirurgie dont l'action est incontestable, agisse par un processus autre que celui de l'élimination pure et simple de toutes les cellules néoplasiques.

B. La radiothérapie.

La radiothérapie, autre moyen thérapeutique dont la réelle valeur ne saurait être mise en doute, peut-elle, de son côté, prétendre à une stérilisation complète des lésions ?

C'est là une question discutable et nous pensons que sur elle aussi doivent être faites quelques réserves.

En effet, Madame CURIE a établi que théoriquement et pratiquement le pourcentage de cellules survivantes après un traitement radiothérapique affectait l'allure d'une courbe exponentielle et que la destruction de toutes les cellules néoplasiques d'une tumeur, par ce procédé, était ainsi fortement improbable. (Cité par DELHERM) (19).

Quant à la téléradiothérapie, thérapeutique palliative parfois très intéressante, (HUGENIN) (35), elle ne prétend pas détruire toutes les cellules cancéreuses.

Ainsi, il ne semble pas que chirurgie et radiothérapie puissent réaliser une stérilisation complète de l'organisme au point de vue néoplasique, mais plutôt des stabilisations, parfois assez durables, pour que l'on puisse parler, cliniquement, de guérison.

C. La chimiothérapie curative.

Elle a pour but de détruire les cellules *in vivo*, en les tuant à l'intérieur même de l'organisme, laissant à celui-ci la charge d'éliminer les débris cellulaires.

Procédé logique, rationnel, il représente à notre sens une thérapeutique d'avenir, mais il doit répondre à *deux conditions* :

a) *Etre extrêmement actif*, de sorte qu'il ne permette la survie d'aucune cellule cancéreuse : chose théoriquement facile à réaliser, déjà de nos jours, mais qui est encore malheureusement incompatible avec la deuxième condition.

b) *L'inocuité pour les cellules saines.*

La cariolisynne et les corps voisins (T.E.M.) (70), (13) ont soulevé beaucoup d'espoir ; hélas ce sont des corps très toxiques et les réactions de l'organisme sont souvent trop violentes et rendent leur utilisation difficile.

Plus logique serait, semble-t-il, l'utilisation de *radio-éléments*. Il est en effet tentant d'introduire dans l'organisme un corps ayant une affinité spéciale pour la cellule cancéreuse, dans lequel un ou plusieurs ions, à l'état d'isotopes radio-actifs, auraient une activité directe et intracellulaire. Quelques-uns sont déjà utilisés, mais il ne conduisent souvent qu'à des résultats assez limités et souvent uniquement palliatifs JOYET (44), DUTREIX (22).

Notre Maître le Professeur JOSSEMAND propose à cet effet l'usage de corps atropisme plus électifs (complexe pourpre ferroso-ferrico-sodique de l'acide ascorbique) dans laquelle la molécule de fer radioactive serait apportée au contact des cellules néoplasiques par un vecteur biologique ayant une pexie élective pour ces dernières.

Nous pensons qu'il est logique de proposer également l'utilisation du zinc radioactif dont les travaux de CRISTOL (14) ont montré le tropisme envers les cellules cancéreuses.

Ces corps, de préparation facile, seraient, à notre avis, beaucoup plus efficaces, car, contrairement au radio-phosphore et radio-iode, ils pourraient avoir une sélectivité cellulaire et non pas tissulaire.

D'autre part, leur plus grande concentration dans les cellules cancéreuses (de 1 à 10) serait un facteur de sécurité pour le reste de l'organisme.

Enfin il est le plus souvent facile de choisir entre les différents isotopes d'un même corps celui dont la période serait la plus appropriée au traitement fixé.

Ainsi introduits « par surprise » dans toutes les cellules néoplasiques de l'organisme, ils pourraient avoir une action

radicale aussi bien sur la tumeur primitive que sur les métastases patentes ou latentes, et il nous semble qu'avec des doses correctes, on puisse espérer obtenir, tout au moins théoriquement, par l'effet de ce véritable cheval de Troie, une destruction totale de la cellule. Cependant on ne peut prévoir à l'avance les échecs possibles, sans compter les dangers pour les malades et pour le personnel médical.

D. La chimiothérapie palliative.

A côté des thérapeutiques à visée destructrice, il en est à visée stabilisatrice, plus modestes, qui cherchent à agir sur les trois facteurs de développement des cancers :

- activité propre de la cellule ;
- défense locale ;
- défense générale.

Ces thérapeutiques sont de deux ordres :

- thérapeutiques hormonales ;
- thérapeutiques chimiques.

a) LES THÉRAPEUTIQUES HORMONALES.

Elles sont, actuellement tout au moins, les plus intéressantes, nous les étudierons par glande séparée.

1° *Les hormones sexuelles* sont au premier plan et la thérapeutique des cancers de la prostate par les œstrogènes provoque, sans conteste, des stabilisations auxquelles aucun autre procédé thérapeutique ne saurait prétendre.

Dans un domaine voisin les thérapeutiques par les œstrogènes et les androgènes des néoplasmes mammaires chez la femme ont le même but et des résultats analogues. Ces thérapeutiques doivent être conduites avec prudence, elles sont actuellement bien codifiées, et nous ne saurions les décrire ici de façon suffisante dans le cadre limité de cette thèse.

Signalons à ce propos que notre Maître le Professeur JOSSERAND a l'impression qu'une hormonothérapie sexuelle antagoniste par la progestérone pourrait exercer, dans une certaine mesure, une influence inhibitrice palliative contre les néoplasmes masculins extra-génitaux qui surviennent dans ce sexe de façon très prédominante : tels les cancers de l'œsophage, du poulmon, ou encore de certaines localisations d'épithéliomas bucco-laryngo-pharyngés.

Les thérapeutiques de stérilisation entrent également dans ce chapitre, et l'on connaît l'effet stabilisateur indubi-

table de la castration chirurgicale et radiothérapique dans certains cancers du sein chez la femme.

Nous rappelons également ici les travaux de DESAIVE (20) (castration avec greffe intra-splénique d'un ovaire) qui publie des cas de stabilisation très intéressants.

Toutes ces thérapeutiques ont, sur les néoplasmes, des effets de frénation, sinon de stabilisation, dont l'existence peut être expliquée par un double mécanisme :

- effet propre de l'hormone ;
- effet de frénation hypophysaire secondaire.

2° *Les hormones hypophysaires* : Si leur étude expérimentale a été faite de façon poussée, leur étude clinique est beaucoup plus difficile du fait de la situation anatomique de la glande. Les travaux expérimentaux de MOOX, SIMPSON, LI, EVANS (55), ont en effet montré la part prépondérante qu'il fallait réserver à l'hormone somatotrope dans le développement des tumeurs.

Sur le plan clinique, ces faits sont difficilement applicables, cependant trois armes sont entre les mains du thérapeute :

— L'hypophysectomie (66) a donné des résultats très intéressants mais c'est une méthode dangereuse et difficile à manier. PERRAULT (65) cite le cas d'une malade présentant une tumeur ulcérée et métastasée dont l'évolution a été stabilisée pendant deux ans, au prix d'une légère hypothyroïdisme et d'une aménorrhée. La malade est morte d'une affection étrangère à son cancer.

— Les frénateurs hypophysaires (paraoxypropiophénone) théoriquement très séduisants, ont donné jusqu'ici des résultats cliniques discutés, PERRAULT (65).

— Quant à la radiothérapie hypophysaire, DOUGLAS (21), il faut l'envisager comme une méthode adjuvante, préparant à l'intervention et à tout traitement consécutif, spécialement hormonal. Si son efficacité est douteuse, elle a néanmoins le mérite d'une inocuité certaine.

3° *La glande pinéale* : Autre glande endocrine intracranienne, l'épiphyse a fait l'objet de peu de travaux, cependant elle est intéressante en ce sens que son action est telle que tout se passe comme si elle était antagoniste de l'hypophyse ; aussi, les thérapeutiques visant à la stabilisation des néoplasmes n'ont plus à s'attaquer à la glande stimulatrice, mais à se baser sur l'injection d'extraits épiphysaires. En effet les travaux de l'Ecole Viennoise et notamment de SANDER et SCHMIDT (71) ont montré le rôle stabilisateur des extraits pinéaux sur les tumeurs. Ces résultats ont d'ailleurs été confirmés par MILEO et LENTI (50).

4° *Les glandes surrénales* : glande aux propriétés multiples dont le rôle dans l'évolution cancéreuse a été évoqué depuis longtemps (41), la surrénale a fait l'objet d'essais thérapeutiques de deux ordres :

- Les injections d'hormones ;
- la surrénalectomie bilatérale.

— La cortisone, utilisée à titre uniquement palliatif dans les leucoses, a fait également l'objet d'essais dans le traitement de certains épithéliomas. Extrêmement dangereuse pour PERRAULT et KLOTZ (65) elle a donné parfois des cas d'améliorations remarquables — BALLESTRO (5).

Notre Maître le Professeur JOSSERAND l'utilise dans le traitement de certains néoplasmes, associée à d'autres médications, et on note souvent une reprise de l'état général nette sans qu'elle n'exerce cependant d'effet très marqué sur les tumeurs elles-mêmes. Cette thérapeutique est d'ailleurs logique, lorsque l'on connaît le rôle que la cortisone joue d'une part dans les processus allergiques et d'autre part dans les phénomènes d'infiltration en général.

— C'est dans un but de stabilisation que certains auteurs ont pratiqué des surrénalectomies bilatérales sous couvert de cortisone. Les résultats furent décevants dans l'ensemble, en ce sens que l'évolution des néoplasmes ainsi traités a été souvent parallèle à celle des tumeurs non traitées (WEST et WITHMORE) (85).

Cependant FRANKS (25) relie le fait que ces interventions ont provoqué des modifications locales au niveau des tumeurs et de leurs métastases notamment la présence de zone de nécrose.

On a cependant l'impression qu'il est parfois possible d'obtenir par cette thérapeutique un effet de désinfiltration péritumorale avec disparition des algies. On ne sait pas encore quelle en est la conséquence vis-à-vis de l'extension métastatique.

Par contre HUGGINS (38), qui, il est vrai, associe cette intervention à la castration, a obtenu des résultats encourageants.

Nous pensons avoir fait ainsi le tour des thérapeutiques hormonales employées dans le traitement des cancers. Car si en effet d'autres glandes endocrines pour ne pas dire toutes, ne sont pas étrangères à l'évolution du processus cancéreux aucun effet thérapeutique favorable n'a été signalé à notre connaissance, en ce qui les concerne.

En somme, au point de vue hormonal, nous pouvons résumer ainsi l'état actuel des possibilités thérapeutiques :

Ont un effet stabilisateur indiscutable :

- les hormones sexuelles ;
- la castration ;
- l'hypophysectomie.

Ont un effet relatif et discuté :

- les extraits pinéaux ;
- la cortisone ;
- les frénateurs hypophysaires ;
- la surrénalectomie sous couvert de cortisone.

A noter enfin que la glande thyroïde peut concourir au maintien des stabilisations et que la chirurgie thyroïdienne (D'ARGENT) (16).

Sont sans effet toutes les autres thérapeutiques hormonales.

Ainsi ce chapitre, plein d'avenir certes, renferme peu de possibilités de guérison, mais met à notre disposition des moyens de stabilisation intéressants.

b) LES THÉRAPEUTIQUES MÉDICAMENTEUSES.

Nous ne ferons que citer rapidement les médicaments symptomatiques qui n'entrent pas dans le cadre de cet exposé (antibiotiques, coagulants, régimes spéciaux).

Par contre nous rappellerons les résultats bien décevants de l'utilisation d'un antibiotique : l'actinomycine de WAGTMANN (réunion du 24 Mars 1954 au Ministère de la Santé Publique).

Les autres moyens médicamenteux mis en œuvre sont bien peu nombreux et on peut les diviser en deux groupes :

— D'une part les corps essayant d'agir sur les cellules cancéreuses elles-mêmes : les antimétabolites.

— D'autre part les corps cherchant à limiter le développement du nodule cancéreux en agissant indirectement par des modifications survenant au niveau de la zone péri-cancéreuse : traitement désinfiltrant et antihistaminiques.

1) *Les antimétabolites*, dont nous avons déjà étudié en partie l'effet ont été expérimentés récemment par KOHLER (47) et sont :

- Les dérivés azotés.
- La solution arséno-calcique de FOWLER.
- La colchicine.
- L'uréthane.

Ces corps, utilisés le plus souvent en association, se sont montrés pratiquement inefficaces sur les épithéliomas. Par contre leur emploi provoque des désordres digestifs ou sanguins parfois légers mais souvent sévères.

Certes, HUGENIN (36) pense que l'on pourrait obtenir des effets plus marqués en potentialisant réciproquement leur action, encore y fait-il entrer l'hormonothérapie qui selon lui agirait par un processus purement chimique.

2) *Les traitements désinfiltrants.* Cette seconde série de corps qui s'attaque au processus de diffusion des néoplasmes a une action limitée, on ne relève aucun cas de guérison à la suite de leur emploi mais il semble que l'on puisse obtenir, et certaines observations le prouvent, des stabilisations plus ou moins prolongées.

Leur but est de réduire les œdèmes périfocaux qui jouent un grand rôle dans l'apparition des algies et dans le déclenchement des poussées évolutives.

C'est A. MOREL qui étudia le premier un complexe alcalin et ferrique de l'acide ascorbique, dénommé ferrosorbbonne, et il en découvrit, en collaboration avec F. ARLOING, et A. JOSSERAND l'effet désinfiltratif.

Mais ces corps très instables, peu faciles à utiliser furent remplacés par le complexe du fer ferrique et de l'acide déhydroascorbique délaetonisé qui avait été décrit par HAWORTH et HIRST.

Chose remarquable, des effets similaires sont obtenus en remplaçant le fer par un autre métal tel que le cuivre ou l'acide ascorbique par d'autres acides tel l'acide alloxanique.

L'effet de ces nouveaux corps bien que net — MOREL et JOSSERAND (57) — était moins marqué que celui des premiers corps étudiés et, en 1952, la mise au point d'une nouvelle méthode d'injection permettait de revenir au composé initial.

Si sa formule chimique exacte n'a pas pu être encore établie il n'en possède pas moins deux propriétés biochimiques remarquables :

Sa très grande oxydabilité étudiée au manomètre de WARBURG par les Professeurs JOSSERAND et ENSELME.

La persistance des propriétés antiscorbutiques de la vitamine C.

Soulignons de suite l'absence totale de toxicité aux doses usuelles. Seules ont été constatées, parfois, sur des tumeurs ayant subi antérieurement de la radiothérapie, des poussées d'œdème péri-lésionnel vite jugulées par les antihistaminiques.

Ces corps ont un effet antialgique remarquable, chose qu'explique le rôle de l'œdème péri-nerveux dans la genèse de la douleur. Ce phénomène a été étudié par Madame LEGAT DE RAMAIX (49) qui a montré qu'il se produisait une atteinte des nerfs de type œdémateux avant l'arrivée de toute cellule cancéreuse et que tout se passait comme si les douleurs étaient créées par une irritation nerveuse à distance due à une infiltration de produits toxiques. Ces corps d'autre part ont une action nette sur les adénopathies de type inflam-

matoire (qui ne le sont pas au sens bactériologique du mot) et ils peuvent amener des périodes de stabilisation provoquée très intéressantes, permettant parfois l'acte chirurgical.

Il faut remarquer que cette action n'est pas constante et que si certains néoplasmes réagissent favorablement ce sont surtout ceux qui ont le type ulcéro infiltratif et qui par ailleurs ont une tendance à la stabilisation spontanée.

3) *Les antihistaminiques de synthèse.*

Ils étaient tout indiqués si l'on admettait la nature allergique des processus infiltratifs. En fait leur utilisation commencée dès 1942 a montré que leur action était réelle sur les œdèmes périfocaux (58-59). Ces résultats sont d'ailleurs confirmés par FRANCESCO FABRIS (24) qui constate que « les « algies disparaissent en même temps que s'efface l'œdème ».

L'action de ces deux dernières séries de corps est bien mise en évidence par les observations suivantes.

OBSERVATION n° 1. — PE... Paul, 64 ans.

Ce malade subit en 1951 une cystectomie partielle (Professeur CIBERT) pour papillomatose vésicale sessile et infiltrante. Des résections transurétrales sont faites de temps à autre et l'examen histologique montre en 1953 l'apparition d'un épithélioma pavimenteux. Le malade va relativement bien jusqu'en Février 1954, date à laquelle il est ramené à la clinique urologique pour grosse atteinte de l'état général, température, amaigrissement et surtout pour :

— D'une part une masse du volume d'un poing, très dure et très douloureuse, non fluctuante, siégeant au niveau de l'extrémité supérieure des adducteurs de la cuisse gauche, rendant la marche impossible.

— D'autre part un envahissement osseux du bassin par contiguité au niveau du fond du cotyle gauche.

Le malade entre alors au Pavillon Nbis (Hôpital E.-Herriot), sa vitesse de sédimentation est à 20/55 (voir page 13) et on commence le traitement par l'injection de 2 centigrammes par jour du complexe pourpre ferroso-ferrico-sodique de l'acide ascorbique, par voie intra-veineuse.

L'amélioration est spectaculaire ; en 3 mois le malade se lève, a repris 4 kg. 300, la masse dure de sa cuisse a diminué. On complète alors le traitement par quelques injections de caryolysine et le 15 Juillet le toucher rectal montre la désinfiltration complète de la base vésicale. La cystoscopie permet de voir une vaste tumeur lisse et ne saignant pas.

En Novembre 1954, le malade qui avait quitté le service en Juillet revient pour une légère rechute ; un nouveau traitement rétablit rapidement l'état de stabilisation et le malade qui a repris 6 kg. en 3 mois ne présente plus qu'une petite raideur de la cuisse et une hématurie de temps en temps.

En Juin 1955, nouveau séjour, pour épisode de cystite, la vitesse de sédimentation est à 13/44 et l'on note (Professeur CIBERT) le contraste existant entre l'importante masse néoplasique vésicale et l'absence de métastases. On décide alors de pratiquer

une opération de COFFEY qui réussit très bien. Une électrophorèse pratiquée à cette date montre une importante élévation des gamma-globulines (33 %) alors que les alpha 2-globulines sont normales ; chiffres qui semblent en relation avec l'état de défense relative de l'organisme.

Le 23 Août 1955 apparaît une nouvelle poussée ganglionnaire inguinale droite qui régresse rapidement avec une nouvelle série d'injections de complexe pourpre.

Le malade est revu fin Septembre 1955, on note alors une grosse atteinte de l'état général avec amaigrissement considérable ; on remet en route une série de complexe pourpre, sans beaucoup d'espoir, le malade repart chez lui, un peu amélioré, au début d'Octobre 1955.

Chez ce malade nous avons donc assisté à une régression du processus néoplasique et à une période de stabilisation de près de deux ans sous l'effet du traitement.

OBSERVATION n° 2. — B... Anne-Marie, 59 ans.

Cette malade est opérée en Juin 1952 pour une tumeur de l'ovaire ; la laparotomie montre une grosse tumeur inextirpable, adhérente aux anses grêles et cette intervention reste exploratrice, comme le sera d'ailleurs une seconde faite en Décembre 1953.

Histologiquement, il s'agit d'une tumeur wolffienne sans grande malignité.

Cependant la malade souffre, surtout à partir d'Août 1954, et malgré un traitement radiothérapique pratiqué en Juin, l'état général s'aggrave, l'ascite devient très abondante, nécessitant une ponction de trois litres.

En Novembre 1954, la malade est hospitalisée au pavillon Nbis ; elle est dyspnéique, vomit et la circonférence abdominale est de 100 cm.

La malade est alors mise au traitement : complexe pourpre et phénergan, on pratique quelques injections de cortisone et de lutocycline. Une nouvelle ponction d'ascite est faite le 17 Janvier, mais à partir de cette date le liquide ne se reproduira plus et la malade quitte le service un mois plus tard, ne se plaignant plus que de quelques troubles digestifs.

Le 22 Juin 1955, la malade, vue en consultation va très bien, ne souffre plus et son abdomen ne mesure plus que 88 cm.

Un examen électrophorétique pratiqué à cette date montre une élévation des gamma-globulines à 31,6, alors que les alpha 2-globulines sont pratiquement normales à 10,3.

L'amélioration persistait le 28 Septembre 1955.

Cette malade est porteuse d'une tumeur peu maligne, celle-ci n'en a pas moins été très favorablement influencée par les thérapeutiques désinfiltratives.

Nous rappellerons ici l'observation que nous avons déjà citée (page 18) d'un malade qui est resté stabilisé spontanément pendant deux ans et dont la stabilisation a pu être prolongée pendant une période égale par la thérapeutique désinfiltrative.

OBSERVATION n° 3. — BR..., 63 ans.

Sans antécédents héréditaires ou collatéraux notables, ne nous signale qu'un rhumatisme généralisé à l'âge de 33 ans et un tabagisme à 20 cigarettes par jour.

L'histoire néoplasique débute en Décembre 1953 et se manifeste par une toux persistante et rebelle accompagnée d'asthénie, de dyspnée importante et d'un amaigrissement de six kilog. en quelques mois.

Le malade ne s'inquiète pas jusqu'à l'apparition de phénomènes rhumatismaux au niveau du membre supérieur gauche. Il est alors hospitalisé dans un service de phthisiologie où l'on élimine la bacillose et où l'on fait le diagnostic de néoplasme pulmonaire.

La bronchoscopie faite le 24 Novembre 1954 montre une bronche gauche rétrécie par deux bourgeons très visibles et saignants. La lumière bronchique est encombrée de pus.

L'histologie met en évidence un épithélioma spino-cellulaire kératinisant avec nombreuses mitoses et monstruosité cellulaires, d'architecture bourgeonnante.

Intervention chirurgicale et radiothérapie sont repoussées et le malade passe dans le service pour traitement désinfiltrant.

A l'entrée, le 30 Décembre 1954, le malade est très dyspnéique, fébrile, en mauvais état général, sa vitesse de sédimentation est à 38/53, l'anémie à 3.900.000 avec une leucocytose à 28.000 ; l'acide urique est à 60 mg. D'autre part, des phénomènes rhumatismaux des deux mains évoquent une ostéopathie pneumique hypertrophiante.

Le malade est mis au traitement discontinu :

- complexe rouge ;
- lutocycline ;
- il y aura deux périodes de traitement cortisonique.

Une amélioration s'amorce assez rapidement et l'on constate une reprise de l'état général.

Une poussée bronchitique, fin Janvier 1955, réagit bien aux antibiotiques, alors que les phénomènes rhumatismaux vont en s'améliorant. Un traitement cortisonique, du 10 au 25 Février, les fait d'ailleurs disparaître complètement.

Le malade est alors en excellent état général, ne souffre plus et l'amélioration est telle qu'il refuse l'intervention proposée, n'en comprenant pas la nécessité (fin Mars) ; il rentre chez lui et on reste un mois sans nouvelles.

Le malade revient à la consultation début Mai 1955, se plaignant de douleurs dans l'hypochondre droit et cette affection intercurrente permet de faire le point de ses lésions. On constate une augmentation de l'ombre pulmonaire péri-hilaire et une perte de poids de trois kilogrammes ; la vitesse de sédimentation est passée de 5/28 à 28/44 %.

Un nouveau traitement par le complexe pourpre (du 3 au 14 Mai, du 20 Mai au 4 Juin et du 8 au 17 Juin) et par la cortisone (du 11 au 30 Mai), est mis en route et on voit rapidement s'amorcer la reprise de poids alors que la vitesse de sédimentation baisse à 5/20 le 30 Mai.

Une nouvelle bronchoscopie est faite et montre l'aspect parfaitement stabilisé des lésions. Le malade repart chez lui après un mois et demi de traitement, il va bien et une radiographie pulmonaire faite avant le départ montre la diminution de l'ombre d'atélectasie pulmonaire.

Il donne de ses nouvelles le 23 Août, son état est toujours bon, avec une vitesse de sédimentation à 5/15.

Mais, le 22 Août, il revient pour céphalées intenses évoquant une métastase cérébrale, diagnostic qui sera d'ailleurs confirmé par l'autopsie pratiquée le 15 Septembre 1955. Il existait une métastase abcédée du cervelet ; la tumeur primitive difficilement retrouvée, n'a pratiquement pas augmenté de volume depuis les bronchoscopies. On ne trouve aucune autre métastase macroscopique.

Il est permis de se demander si cette métastase, inhabituelle après traitement de désinfiltration, n'a pas été favorisée par le traitement cortisonique.

Nous citons ici deux observations de la thèse de CHABERT (10).

OBSERVATION n° 4. — S... Alfred, 53 ans.

Antécédents éthyliques nets.

Début en Novembre 1951 par l'apparition d'une adénopathie carotidienne droite, puis d'un enrouement aboutissant à une aphonie totale.

Le 25 Février 1952 un examen oto-rhino-laryngologique montre une ulcération de la voûte palatine et une ulcération de la gouttière pharyngée à droite.

Biopsie = Epithélioma spino-cellulaire kératinisant.

A l'entrée dans le Service, les adénopathies en chaîne le long de la carotide ont le volume de plusieurs noix. *Algies cervicales*. Le traitement institué en Février 1952 a amené la *disparition des troubles vocaux et des algies* et une diminution rapide des ganglions dont le volume a régressé des trois quarts. Le traitement a été poursuivi jusqu'en Août 1952 soit pendant 6 mois et demi. Pendant toute cette période l'amélioration s'est maintenue et aucune évolution des lésions buccales et ganglionnaires ne s'est produite. Mais le malade a présenté une anémie progressive et est parti chez lui le 13 Août 1952 en état de cachexie.

OBSERVATION n° 5. — C... Michel, 62 ans.

Antécédents éthyliques et spécifiques avec réaction de Wassermann positive.

Début clinique en Août 1951 par l'apparition d'une ulcération du bord gauche de la langue, puis *d'otalgies rapidement très violentes avec paroxysmes*, empêchant le sommeil. De plus, *dysphagie importante*.

Examen buccal le 22 Mars 1952 (Docteur PAPILLON) : grosse tumeur ulcéro-végétante de l'amygdale gauche, refoulant le pilier antérieur. Ulcération allongée, anfractueuse, du bord gauche de la langue, longue de 3 cm. et large de 2 cm.

Adénopathie rétro-angulo-maxillaire gauche du volume d'une amande.

Examen histologique : Epithélioma spino-cellulaire malpighien. Mitoses nombreuses. Chorion œdémateux, inflammatoire. Pas de signes de syphilis histologiquement.

Sous l'influence du traitement, commencé le 29 Mars 1952 et poursuivi régulièrement jusqu'en Octobre la *dysphagie et lesotalgies* ont disparu. De même, *disparition complète de l'adénopathie et cicatrisation de l'ulcération linguale*. Reprise de poids de 1 kg. 500 au début du traitement.

Le 29 Octobre 1952, soit 14 mois après le début clinique et 7 mois après le début du traitement, l'état de stabilisation persiste, tant au point de vue des signes fonctionnels que des signes physiques ; on se propose cette fois de renvoyer le malade avec un traitement dirigé sur le métabolisme : chlorure de magnésium, extraits de céréales (seigle, orge, avoine) suivant la méthode de Maisin (de Louvain).

Ces malades ont succombé ultérieurement dans un état de cachexie progressive, mais sans évolution locale des lésions.

Ces quelques observations nous montrent qu'il est possible d'obtenir chez quelques malades des stabilisations de néoplasmes, et ceci, d'autant plus facilement que ces malades ont déjà pu réaliser par eux-mêmes des stabilisations spontanées.

*
**

Ainsi il n'existe, à ce jour, aucune méthode qui permette de guérir à coup sûr un cancer histologiquement généralisé, mais par contre de nombreux moyens sont mis à la disposition du médecin pour stabiliser ces tumeurs :

— La chirurgie est au premier plan ; c'est elle qui donne, sans conteste, les rémissions les plus longues et les survies les plus confortables.

— La radiothérapie, méthode excellente, doit s'avouer vaincue devant certains néoplasmes radiorésistants, soit d'emblée, soit secondairement.

— Les autres thérapeutiques, purement palliatives ont cependant fait leurs preuves. L'hormonothérapie surtout, les antimitosiques dans quelques cas, les traitements désinfiltrants antialgiques, sont cependant à ce jour les seuls traitements efficaces, bien que de portée limitée.

Il n'est encore possible que d'entrevoir quelles sont les différentes causes de stabilisations des cancers, stabilisations qui, nous l'avons vu, s'échelonnent de quelques jours à quelques années et qui sont interrompues par des poussées évolutives, la pathogénie de ces deux phases dans l'évolution du processus cancéreux est encore bien mystérieuse.

Troisième Partie

Pathogénie de l'évolution cancéreuse

Le rythme évolutif des épithéliomas est fonction de différents facteurs dont l'étude séparée, bien qu'un peu arbitraire, est cependant nécessaire à la compréhension de la prolifération et de l'extension des nodules cancéreux.

En effet, si nous considérons un nodule cancéreux, formé d'un amas de cellules, tel qu'il se présente à nos yeux au début, pour que celui-ci prenne l'allure que nous lui connaissons en clinique, il va falloir que se produisent deux ordres de phénomènes :

- d'une part, l'augmentation du nombre de cellules,
- d'autre part, l'envahissement des tissus voisins, envahissement qui semble bien réaliser le propre du cancer, contrairement aux tumeurs bénignes qui refoulent ceux-ci.

A. La croissance.

C'est le phénomène premier, qui va tourner, en quelque sorte, les effectifs cellulaires qui secondairement envahiront les tissus voisins. Deux problèmes se posent à son sujet :

- le rythme de cette croissance ;
- les facteurs dont elle dépend.

a) LE RYTHME DE LA CROISSANCE.

Son étude est capitale aussi bien du point de vue théorique que pratique.

L'expérience clinique de tous les jours nous permet de constater que les néoplasmes n'évoluent pas de façon régulière

et que des périodes de stabilisation existent incontestablement. Comment les expliquer ? Deux hypothèses viennent à l'esprit :

— *La première hypothèse*, la plus simple, admettrait un véritable sommeil de la cellule pendant ces périodes plus ou moins longues, sommeil qui serait interrompu par un réveil de l'activité cellulaire sous l'influence d'une cause indéterminée : phénomène comparable à la germination des plantes.

Cette hypothèse est plausible mais elle se heurte à des objections. En effet, pendant ces périodes, les cellules cancéreuses se conduiraient comme des cellules hautement différenciées, cellules nerveuses ou musculaires par exemple, analogie qui ne cadre absolument pas avec les données histophysiologiques que l'on a sur elles, et il est difficile de s'expliquer la persistance, au niveau d'un nodule cancéreux, de certaines propriétés (aspect histologique, radio-sensibilité) et la disparition de l'une d'elles : la croissance.

— *La seconde hypothèse*, à l'opposé, admet la persistance, avec peut-être il est vrai une légère diminution, du pouvoir de reproduction des cellules cancéreuses, sans qu'il n'y ait jamais sommeil cellulaire. Ceci admet alors comme corollaire la destruction des cellules à un rythme égal à celui de leur développement.

Cette hypothèse soutenue par le Professeur JOSSERAND semble plus logique que la première : en effet, elle permet de faire entrer la biologie de la cellule cancéreuse dans le cadre de la biologie cellulaire générale.

Cette deuxième hypothèse permet d'interpréter les travaux de HINGLAIS et HINGLAIS (voir page 22). Ces auteurs ont prouvé par le dosage biologique des prolans la persistance de l'activité des cellules cancéreuses du chorio-épithéliome malin qui, bien que cliniquement muettes, n'en étaient pas pour le moins endormies. D'ailleurs, l'allure d'une des courbes que publient ces auteurs est particulièrement démonstrative et permet de mieux comprendre l'importance de la notion d'équilibre entre croissance et destruction : « la lyse au prorata de la pousse » comme la nomme notre maître le Professeur JOSSERAND. Par contre, certaines thérapeutiques agressives peuvent avoir un pouvoir différent et certaines études microcinématographiques allemandes nous montrent bien l'aspect particulier, en activité moindre, des cellules soumises à un bombardement par électrons rapides (Ruhezehlen, 28).

Cette hypothèse semble donc logique mais elle implique la possibilité pour l'organisme de détruire les cellules cancéreuses, fait très important au point de vue pathogénique et thérapeutique.

b) LES FACTEURS DONT DÉPEND LA CROISSANCE NÉOPLASIQUE.

Par contre, quelle que soit l'hypothèse que l'on admette, il est incontestable que cette croissance cellulaire est soumise à des facteurs de régulation extrêmement nombreux. Une étude remarquable et très complète en a été faite par M. MOSINGER (61).

Cet auteur relate les nombreuses études expérimentales faites sur les facteurs de croissance des néoplasmes spontanés et provoqués, des corps les plus simples jusqu'aux protéines les plus complexes. Les effets sont en général peu nets, les résultats souvent contradictoires et surtout, chose bien compréhensible, la distinction n'est pas toujours faite entre multiplication cellulaire et envahissement des tissus voisins.

D'autre part, les études *in vitro*, suivant la méthode d'Alexis CARREL, ont fait ressortir l'importance de facteurs nombreux, difficiles à identifier, nommés tréphones et contenus dans le suc embryonnaire.

Sous réserve des différences d'action sur les différents épithéliomas, on peut résumer ainsi l'état de nos connaissances :

1) *Action des corps simples :*

Parmi eux certains ions ont un effet, bien que celui-ci reste souvent de faible envergure.

Auraient une action accélératrice : calcium, potassium, fer ferreux.

Auraient une action frénatrice : sodium, fer ferrique, zinc, manganèse, cobalt, magnésium, etc..., ainsi que l'iode, le fluor, le phosphore.

— Les dérivés halogénés des hydrates de carbone, s'ils peuvent avoir une action cancérigène, ont dans l'ensemble une action frénatrice.

— Les acides dicarboxyliques ont en général une action frénatrice faible, il faut cependant citer l'action un peu plus marquée des acides malonique et sébacique.

— Les amides correspondantes ont une action analogue mais plus faible, sauf l'adipamide.

— De même les peroxydes ont une action semblable, cependant certains ont une action accélératrice.

— Les sulfures ont une action frénatrice nette, l'ypérite en étant le type.

Parmi d'autres corps appartenant à la chimie générale, nous trouvons de façon sporadique des corps ayant des possibilités d'action sur la croissance des cellules cancéreuses.

Ainsi les phénols ont une action accélératrice et les corps de la série du benzenthracène possèdent souvent, chose curieuse, la propriété de freiner le développement des cellules cancéreuses.

Des actions souvent nulles, parfois discrètes, et généralement discutées ont été signalées au sujet d'autres corps.

Quoiqu'il en soit, trois remarques sont à faire :

— Certains corps sont cancérigènes et paradoxalement frénateurs de la croissance tumorale, on interprète ce fait en supposant que l'effet primaire serait frénateur et l'effet secondaire cancérigène ;

— l'action des différents corps expérimentés est fonction de l'état biologique de la cellule cancéreuse : ainsi le dibenzanthracène ne favorise le développement des tumeurs que chez les individus carencés en Vitamine A ;

— enfin, il faut considérer chaque corps en fonction de ses propriétés biochimiques de sa structure.

C'est pour cela que l'étude des propriétés des corps que l'on peut nommer biologiques est beaucoup plus satisfaisante.

2) Action des oses :

L'influence d'oses simples, tels que le glucose a été montrée par RONDONI et KAMIKAWA, et la diète en hydrates de carbone semble avoir une influence retardatrice (VAN ALSTYNE et BEEBE).

Parmi les corps plus complexes, l'acide thymonucléique aurait une action frénatrice (MAISIN et BRANCATIF).

3) Action des lipides :

Les acides gras ont en général une action nulle, il faut cependant citer l'action retardatrice assez remarquable des acides gras non saturés : acide oléique et acides en C 18.

Parmi les phospho-amino-lipides, la lécithine aurait un pouvoir frénateur (d'après JUSTER, CAILLEAU et HUENE).

Rien de bien net n'a été retenu au sujet d'autres lipides.

4) Action des protides :

VLÈS, DE COULOMB et NICOD ont noté les effets inhibiteurs des acides aminés suivants : cystine, alanine, proline, arginine, acide aspartique et acide glutamique ; alors que la leucine, l'histidine, la thyrosine et le glyco-colle seraient accélérateurs,

5) Action des Vitamines :

— La Vitamine A est élevée chez les cancéreux et au niveau des tumeurs elles-mêmes, sans que l'on puisse en tirer des conclusions valables.

— Parmi les Vitamines B : B 2 serait légèrement frénatrice (SILVA-LAFRENTZ) ainsi que PP (MAISIN).

— La Vitamine C, qui n'en est une que pour le cobaye et pour l'Homme (GIROUD et RASTIMAMANGER, 30), a été trouvée diminuée chez les cancéreux, surtout dans les surrénales, fait que BOYLAND interprète comme dû à l'accumulation de la Vitamine dans les tissus cancéreux. Signalons que HAVAS fait

jouer à la Colchicine un rôle d'antagoniste de la Vitamine C dont le taux serait alors diminué au niveau des tumeurs (E. BOYLAND et M. E. BOYLAND). Rappelons également que selon MALL et BERSIN elle active l'action conjointe des ferrosels et des protéinases d'ABDERHALDEN. D'autre part, elle intervient dans les processus anaphylactiques (HOCHWALD) (34), mais agirait plus en protégeant l'animal contre le choc que contre le processus anaphylactique lui-même (E. ARON) (3) et ceci en entravant la libération d'histamine. Enfin elle joue probablement un rôle majeur dans le métabolisme du glucose et dans celui de l'acide hyaluronique (SKAUSE et SUNBLAD).

— La Vitamine D ne semble pas avoir d'effets constants et les résultats sont discordants suivant les auteurs.

— La Vitamine E ne semble pas non plus avoir d'effet bien net, et si DARRENCE et CICCONE (1937) lui trouvent une influence stimulatrice, celle-ci n'est pas retrouvée par de nombreux auteurs dont EVANS et EMERSON (1939).

6) Action des hormones :

Nous rappellerons les travaux expérimentaux de LACASSAGNE (48) et les faits cliniques que nous avons déjà cités au sujet :

des hormones sexuelles,
des hormones surrénaliennes (41).

Par contre, nous nous étendrons plus longuement sur le rôle de l'hypophyse et de l'épiphyse.

L'hypophyse joue certainement un rôle capital dans le développement des cancers, comme l'a montré EVANS, dans ses expériences.

D'une part, l'hormone somatotrope possède des propriétés cancérigènes et accélératrices indiscutables (EVANS) (55).

D'autre part, on ne peut pas cancériser, soit de façon directe, soit par transplant, des animaux hypophysectomisés (56).

Les gonadotrophines sont en général inhibitrices (ZONDECK) et il y a en général une hyperprolanurie chez les cancéreux.

L'hormone thyroïdienne est également inhibitrice et l'on a relevé (LACASSAGNE et ÉTELS) un principe antithyroïdienne dans le sang des cancéreux.

L'hormone mammothrope jouerait un rôle dans le développement des cancers du sein (PERRAULT) (65).

Les autres stimulines n'ont pas été étudiées systématiquement et seul le mélanome semble être en relation avec l'interméline.

La glande pinéale (1), en plus d'autres propriétés fort intéressantes, semble avoir un pouvoir frénateur très marqué. SANDER et SCHMIDT (71).

Les autres hormones ne semblent pas avoir un grand rôle, à moins que l'on admette l'existence d'un principe anti-somatotrope parathyroïdien ou que l'on relie l'hypertrophie des îlots de Langherans chez les néoplasiques.

Par contre, il faut rappeler le rôle capital du foie dans le métabolisme de ces hormones, aussi bien dans leur catabolisme (SCLUZEWESKI) (75), que dans leur activation (ZONDECK).

7) *Les diastases :*

Elles jouent, sans conteste, un rôle capital, mais ceci plus dans les processus de diffusion que dans les processus de croissance.

Cependant l'arginase a une action nette, dont le mécanisme est mal défini ; alors que les cytochromes sont diminués au niveau de plusieurs types de tumeurs ; aussi a-t-on pu prétendre que certaines d'entre elles seraient favorisées par un déficit en cytochrome.

Enfin, il existe d'autres facteurs actifs, tels ceux que l'on a pu extraire de cultures bactériennes ou d'embryons.

Tout ceci nous montre combien sont complexes les mécanismes de la croissance cellulaire, ceux de la diffusion cancéreuse ne le sont pas moins, et sont, du moins semble-t-il, essentiellement enzymatiques et allergiques.

B. Le mécanisme de l'extension cancéreuse.

Nous rappellerons tout d'abord les études faites par nos Maîtres, les Professeurs SANTY et JOSSEFAND, en collaboration avec le Professeur MOREL, études qui ont montré le rôle capital que jouait l'œdème périlésionnel dans l'extension cancéreuse (73).

Ces auteurs ont été frappés par le rythme discontinu de l'évolution néoplasique et par la brusquerie avec laquelle augmentait le volume de certaines tumeurs.

La clinique est, sur ce point, assez démonstrative et il n'est pas rare de voir des malades présenter en quelques heures, au niveau d'une tumeur ou plus volontiers d'une adénopathie, un œdème de caractère plus ou moins inflammatoire. Les phénomènes sont en général extrêmement nets, parfois même signalés par le malade qui souligne leur caractère « explosif ». De plus, ils sont souvent accompagnés de troubles fonctionnels variés : douleur, dysphagie, qui peuvent régresser par la suite en partie.

Ces œdèmes vont le plus souvent disparaître, mais on constate que, dans la majorité des cas, ils sont concomitants, d'une poussée néoplasique, avec apparition de nouvelles métastases et augmentation de volume des anciennes.

Ces poussées ordémateuses sont accompagnées d'atteinte de l'état général : amaigrissement, anémie, légère poussée fébrile, et surtout accélération de la vitesse de sédimentation.

Tous ces phénomènes évoquent, au premier abord, un processus infectieux microbien, mais ils se rencontrent chez des malades porteurs de lésions fermées, non surinfectées : ils résistent aux antibiotiques et il semble qu'il faille chercher ailleurs leur explication.

Les auteurs que nous venons de citer insistent sur le rôle capital des processus fermentaires, d'une part, et des réactions allergiques, d'autre part.

LES PROCESSUS FERMENTAIRES.

Bien étudiés par LÖEPER et ses collaborateurs (53), ils sont le fait :

- d'une part, d'enzymes sécrétés par la cellule vivante ;
- d'autre part, de produits de désintégration cellulaire (enzymes endo-cellulaires).

Les travaux de HINSBERG ont éclairci la nature de ces enzymes et ont montré que, si, comme l'avait remarqué WARBURG, la cellule cancéreuse avait un métabolisme particulier, il n'existait pas, par contre, de ferment spécifique du cancer, mais une activité anormale des ferments trouvés habituellement dans les cellules.

Quant à l'individualisation de ces ferments, elle est encore à son début, mais semble pleine de promesses. Certains ont particulièrement retenu l'attention, il s'agit des hyaluronidases (P. ARNAUD) (4) et de l'histamine.

a) *Les hyaluronidases* : Leur rôle a été mis en évidence par O'FLYNN (63), qui a montré que l'adénocarcinome du sein chez la souris, obtenu par le méthyl-cholanthrène, tumeur transplantable et bénigne devenait malin par injection locale de hyaluronidase.

L'importance de leur action — dissociation du tissu conjonctif, fluidification du milieu interstitiel — a été mise en évidence par REX COMAN (68) qui a prouvé que le pouvoir métastatique d'une tumeur dépendait de l'adhésivité des cellules entre elles.

Elles accroissent également le pouvoir cancérigène de certains corps (GLICK GOOD et BITTNER (31), mais ceci peut s'expliquer par un simple phénomène de diffusion.

Enfin, si leur dosage dans les tumeurs a donné lieu à des résultats contradictoires (CHAPPEL) (11), il semble bien que leur taux soit grossièrement proportionnel au pouvoir de diffusion des différentes tumeurs (BOYLAND et MAC LEAN). Quoi qu'il

en soit, PIRIE (67) en a toujours trouvé dans les tumeurs (hyaluronidases chimiquement définies ou produits d'activité analogue) et Mc CLECHON et COMAN ont toujours trouvé un taux plus élevé de hyaluronidase dans les tissus cancéreux que dans les tissus sains.

Ces hyaluronidases sont en partie inactivées par les anti-hyaluronidases du sérum (FULTON et MARCUS (26), SHULMAN (77)), qui ont été trouvées en général augmentées chez les cancéreux (HAKANSON et GLIK (32)). Par contre, elles seraient activées par les corps réducteurs (MOREL et BADINAND cités par CHAPET (11)), et inhibées par des composés aromatiques, tel le gentisate, par les antihistaminiques de synthèse, les vitamines B I et P, les sels ferriques et cuivriques, les hormones gluco-protéiques.

L'étude de ces propriétés biochimiques permet de comprendre l'importance du rôle que jouent ces corps dans les modifications des tissus périlésionnels, modifications qui vont permettre l'envahissement néoplasique (CHABERT (10), DELAUNAY (18), MOREL et JOSSERAND (60)).

b) *L'histamine* : La place de ce corps dans la biologie des cancers a été étudiée par MEYER et KULL. Ces auteurs ont montré qu'elle agissait par la production d'œdèmes.

D'autres enzymes agissent certainement dans les phénomènes d'infiltration tissulaire périnéoplasique : une mise au point de nos connaissances actuelles a été faite récemment par BOULANGER (8).

LES PHÉNOMÈNES D'ALLURE ALLERGIQUE.

Les œdèmes péri-néoplasiques : Ils sont en partie la conséquence de l'action de ces corps et ont été étudiés par notre maître le Professeur JOSSERAND (43) (60) (73) qui a montré qu'ils avaient une triple action :

- sur l'accroissement régulier des tumeurs à évolution rapide ;
- sur les poussées cancéreuses ;
- sur l'apparition et le développement des métastases.

Ces œdèmes seraient à la fois la cause et la conséquence de l'extension du cancer :

- Cause en ce sens que, comme le pressentait déjà GOUGEROT, en 1912, « accompagnant les protéolysats, ils en empêchent l'évacuation » et ils vont ainsi fournir les matériaux nécessaires au développement des cellules malignes ;

— cause également du fait qu'ils vont dilater les conduits lymphatiques et ouvrir le chemin à la dissémination néoplasique, dans la mesure où celle-ci se fait par ces voies ;

— conséquence enfin, puisqu'ils sont produits par les enzymes des cellules cancéreuses.

Il va se former ainsi un véritable cercle vicieux au bénéfice de la cellule cancéreuse, laquelle va pouvoir envahir les tissus localement et à distance.

Cependant l'organisme n'est pas étranger à cette agression, et il semble que dans certains cas ce soit lui, qui, par une déficience passagère de ses moyens de défense, permette l'extension du processus cancéreux ; ceci, sous l'influence de facteurs variés, les facteurs traumatiques étant les plus facilement analysables, comme nous l'avons déjà cité (page).

Ceci nous conduit à étudier les moyens de défense de l'organisme.

C. Les moyens de défense de l'organisme.

Ils sont à la fois locaux, régionaux et généraux.

LES MOYENS LOCAUX.

Leur nature est mystérieuse, cependant il semble que leur existence ne puisse pas être mise en doute. Ainsi CLARK (12) signale l'apparition de métastases cutanées lenticulaires à la suite de traitements radiothérapiques courts et intenses, phénomène qu'il attribue à une diminution de la résistance locale de la peau.

LES MOYENS RÉGIONAUX.

Ils sont difficiles à analyser, cependant quelques études ont été faites :

— *Le rôle du système lymphoganglionnaire* a été mis en évidence par ALVARADO et RODRIGUEZ (2). Ces auteurs ont constaté que chez les animaux porteurs de néoplasmes provoqués des membres inférieurs (sarcomes), la lymphadénectomie abdominale permettait l'éclosion de métastases dans 81 % des cas alors qu'aucune métastase ne se manifestait chez les animaux non opérés. L'un de ces auteurs, en collaboration avec M. MONTEIRO, a également démontré que les œdèmes néoplasiques n'étaient pas dus à l'oblitération des gros troncs lymphatiques, car la section expérimentale de ceux-ci est rapidement suivie d'un rétablissement de la circulation par des voies de suppléance.

— *Le rôle du système nerveux* n'a pas été établi de façon nette, mais Roussy pense qu'il existe, sans aucun doute, une relation neuro-cancéreuse (69).

LES MOYENS GÉNÉRAUX.

Bien que l'on n'ait pas trouvé d'anticorps dans le sérum des cancéreux, il semble cependant qu'il existe une immunité réelle de l'organisme vis-à-vis du cancer comme l'a montré MAC DOWELL'S (54) et bien que le support de cette immunité n'ait pas encore été défini, celle-ci pourrait entrer dans le cadre des immunités solides et réelles sans substrat sérique qu'a étudié KIDD (46). Cette question a été reprise récemment par WATERMANN (83).

Signalons que nous avons trouvé, par électrophorèse chez certains de nos malades une augmentation des globulines gammas, fait déjà signalé par KENNAWAY et COULON.

Par contre, le sérum de cancéreux contiendrait des corps anticytolytiques (acides succinique, lignosérique et décacétylène dicarbonique pour FREUND et KAMMINER, butyrate de cholestérol pour CRISTIANI), capables d'inhiber le pouvoir cytolytique du sérum normal vis-à-vis des cellules cancéreuses (cité par MOSINGER (61)).

A côté de ces faits, qui sont en faveur de l'existence de moyens de défense de l'organisme vis-à-vis de l'invasion cancéreuse, il existe des modifications de celui-ci dont on ne peut pas toujours préciser la nature et le mécanisme.

Certains sont bien connus : anémie, amaigrissement, cachexie.

D'autres sont pour le moins inattendues : telles par exemple la présence de spermine dans le sang (NATALI) (62) ou l'absence de troubles de la coagulation du sérum sanguin après ingestion de crème (WALDRON) (81).

Par contre, des faits plus précis ont été notés, telle la présence de polysaccharides en grande quantité dans le sérum (SEIBERT) (76), phénomène qui est en relation avec la vitesse de sédimentation et l'indice d'hapta-globuline (WEISBROD) (84). Cette augmentation serait parallèle à l'intensité des phénomènes de croissance tumorale et de destruction tissulaire, et diminuerait au cours du traitement par l'oxyferriscorbone (Mlle VANSTEENBERGHE) (80).

En fait, ces quelques données nous prouvent l'importance capitale du terrain aussi bien local que général dans l'évolu-

tion du cancer, importance que l'on peut étendre également à l'origine des périodes de stabilisation.

Ces périodes résulteraient donc d'un état d'équilibre, d'une part, entre les facteurs accélérateurs de la croissance et les facteurs frénateurs, et d'autre part, entre les phénomènes de résistance tissulaire locale, d'ordre immunitaire et les phénomènes d'allure anaphylactique qui président aux poussées d'œdèmes périnécrotiques. Les différentes thérapeutiques des épithéliomas histologiquement généralisés auront d'autant plus de chance d'agir qu'elles rétabliront plus solidement cet équilibre.

De même que pour les chorioépithéliomes HINGLAIS pouvait dire : « l'évolution bénigne ou maligne dépend essentiellement du rapport entre la masse des métastases et l'activité « variable » de défenses naturelles qui leur sont opposées » ; GATCH (27), concluait : « les bons résultats observés (par la « chirurgie), même avec des métastases axillaires, sont probablement dus à la résistance tissulaire envers la croissance « cancéreuse et non à l'extirpation complète de chaque partie « cancéreuse. Cependant, le chirurgien ne doit pas trop « compter sur cette résistance tissulaire, car s'il laisse trop « de cancer ou fait trop de dégâts dans les tissus, il peut « détruire les efforts que fait la nature pour l'aider ».

Ainsi, si la présence de cellules cancéreuses dans l'organisme est une condition nécessaire à l'apparition d'un néoplasme à manifestation clinique, elle n'est pas suffisante ; un certain nombre de facteurs, dépendant en grande partie de l'organisme lui-même, jouent également un rôle qui ne doit pas être oublié.

CONCLUSIONS

On observe assez fréquemment au cours de l'évolution des épithéliomas des poussées évolutives séparées par des paliers de rémissions plus ou moins longs.

Parfois la durée de ces rémissions est telle qu'il s'agit véritablement de longues phases de stabilisation.

De telles stabilisations peuvent survenir spontanément, indépendamment de toute action thérapeutique.

Nous ne sommes qu'imparfaitement renseignés sur les conditions biologiques qui président d'une part à la constitution et d'autre part à la rupture de ces états de stabilisation. Il serait cependant de la plus haute importance de faire des progrès dans cette question, car ceci permettrait en même temps d'élucider l'énigme de la latence prolongée des foyers métastatiques.

Il semble que la biologie de l'aire tissulaire périnéoplasique puisse permettre de donner une réponse bien qu'encore imparfaite à une telle question : des influences hormonales, l'activité de certains facteurs de diffusion, la modification des phénomènes d'oxydo-réduction paraissent y jouer un rôle important.

Les diverses chimiothérapies palliatives de désinfiltration permettent de mieux comprendre quel est l'effet favorisant des œdèmes péri-focaux en étudiant comment la disparition ou la réapparition de tels œdèmes vient retentir sur l'évolutivité des épithéliomas.

Le Doyen,
H. HERMANN

Le Président de la Thèse.
P. SANTY

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 5 Novembre 1955.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
A. ALLIX.

BIBLIOGRAPHIE

1. ALTSCHULE et KITAY (J. I.). — The pineal Gland. *Harward U. Press*, 1953.
2. ALVARADO RODRIGUEZ. — O Sistema linfatico e o problema de cancro. *Arquivo de Patologica.*, 1940, 12, 451.
3. ARON. — Acide ascorbique et choc anaphylactique du cobaye. *J. Physio.*, 39, 175, 1947.
4. ARNAUD (P.). — Contribution à l'étude de la diffusion dans le tissu conjonctif de particules colorées ou virulentes. *Thèse de Médecine*, Paris 1944.
5. BALLESTRO (L. H.). — *Presse Med. Argent.*, 30 Novembre 1951, 38, 3.126.
6. BASTON. — Functions of the vertebrals veins and their role in the spread of metastases. *Ann. of Surg.*, 112, 138, Juin 1940.
7. BOHLIG. — Rechutes tardives après traitement du cancer du sein. *Strahlentherapie*, Band 96., Heft. 4, April 1955, 576.
8. BOULANGER (P.). — Orientations actuelles des recherches sur l'enzymologie et le métabolisme des cellules cancéreuses. *Journées cancérologiques de Lille*, 10 Mars 1951.
9. CHABERT. — Les facteurs de diffusion dans l'extension des épithéliomas buccopharyngés. *Thèse Médecine*, Lyon 1953
10. CHAPPET. — Contribution à l'étude des facteurs de diffusion des tumeurs par l'épreuve de gentisurie provoquée. *Thèse Médecine*, Lyon 1953.
11. CLARK. — Cité par GATCH (27).
12. CROSSLEY. — Allesen Muenzen. — Treatment of flexner Joblin (231) carcinoma in Sprague Dawley rats with 2.4.6. Triethylene. *Proc. Soc. Exper. Biol. et Med.*, 80, 452, 1952.
13. CRISTOL. — Précis de Biologie Médicale. Masson, 1935.
14. DARGENT (M.), MAYER (M.) et ARCHAMBAUD (A.). — Traitement du cancer du sein survenant à l'occasion de la grossesse. Indications et résultats. *Lyon chirurgical*, Mai-Juin 1950, 45, 4, 435-450.
15. DARGENT (M.) et MAYER (M.). — Sécrétion thyroïdienne et cancer. *Journal de Médecine de Lyon*, N° 846, 5 Avril 1955.
16. DELARUE. — Le problème biologique du cancer. Masson et Cie, 1947.
17. DELAUNAY. — Les hyaluronidases et le cancer. *Presse Médicale*, 28 Janvier 1950.

18. DELHERM. — Nouveau traité d'électro-radiothérapie. Masson. Paris, 1951.
19. DESAIVE. — Premiers résultats de l'implantation intrasplénique d'un ovaire, après castration chez des femmes atteintes de cancer généralisé. *Annales d'Endocrinologie*, 1953, **14**, 4, 572-576.
20. DIVINE (Jules). — A propos de trois observations de grossesse chez des femmes présentant un cancer du larynx. *Thèse de Médecine*, Lyon, 1953.
21. DOUGLAS. — The treatment of advanced breast cancer by hormone therapy. *Brit. J. Canc.*, 1952, **32**, 45.
22. DUTREIX. — Les éléments radioactifs dans le traitement du cancer. *Gazette Médicale de France*, 60, **9**, Mai 1953, 575.
23. FICARRA et BROOKLYN (M. D.). — Necropsy 20 years after bilateral mastectomy. *J. A. M. A.*, 150, 578, 4 Oct. 1952.
24. FRANCESCO FABRIS. — *Presse Médicale*, 14 Mai 1955, N° 35, 727.
25. FRANKS. — Surrénalectomie dans le cancer de la prostate. *B. M. J.*, 1953, 359.
26. FULTON et MARCUS. — Hyaluronidase inhibitor in body fluids in normal and diseases states. *Proc. Soc. Exp. a. Med.*, 1948, **69**, 258.
27. GATCH (W. D.), CLYDE (G.) et CULBERTSON (M. D.). — Theorie on the treatment of Breast cancer an observations on its natural course. *Ann. Surg.*, 135, 775, Juin 1952.
28. GARTNER (H.). — Wirkung für Röntgen Strahlen und Schnellen Elektronen auf Gewebe Kulturen. *Etude cinématographique de l'Université de Tübingen*, 1954.
29. GECHMANN. — Métastases cutanées tardives. *Wiener Klin. Wochenschrift*, 13 Déc. 1946, 748.
30. GIROUD et RASTIMAMANGER. — Acide ascorbique et Vitamine C. Hermann et Cie, 1942.
31. GLICK (D.), GOOD et BITTNER. — Relationships of hyaluronidase inhibitor by blood serum to incidence of mammary cancer in mice. *Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.*, 1948, **69**, 524.
32. HAKANSON et GLICK. — Hyaluronidases et cancer. *J. Nat. Canc. Inst.*, 1948, **9**, 129.
33. HINGLAIS (H.) et HINGLAIS (M.). — Faits nouveaux concernant le chorioépithéliome (trophoblastome) et l'étude des facteurs de malignité. *Société de Biologie*, 1951, **8**, XII.
34. HOCHWALD. — *Zentralb. fur. Inn. Med.*, 56, 769, 135.
35. HUGENIN. — Semitéléradiothérapie et radiothérapie large. *Monde Médical* N° 989, Janvier-Février 1953.
36. HUGENIN. — Place de l'hormonothérapie dans le traitement du cancer. *Gazette Médicale Fr.*, 60, **9**, 1953, 413.
37. HUGENIN. — Quelques vérités premières ou soi-disant telles sur le cancer. 1946.
38. HUGGINS (C.) et DAO (T.). — Adrenalectomy and cophorectomy in treatment of advanced carcinoma of the Breast. *J. A. M. A.*, April 18, 1953.
39. HUZELLA. — Mikro-kinematographische Dartstellung des Bös artigen Wachstums. *Etude cinématographique*. Budapest.

40. JOSSERAND. — Considérations sur les stabilisations spontanées et provoquées du cancer. *Journ. de Méd. de Lyon*, 5 Avril 1955, 273.
41. JOSSERAND (A.). — Considérations sur le rôle antinéoplasique de certaines hormones surrénales. *Presse Médicale*, 64, 77, 1571-1572, 1953.
42. JOSSERAND, BOULLET (Mlle) et MURE (M. A.). — Epithélioma squirieux du sein. Evolution en 15 ans avec brusque terminaison par granulie néoplasique. *Soc. Méd. des Hôpitaux de Lyon*, 28 Mai 1946.
43. JOSSERAND. — Considérations sur les œdèmes néoplasiques. *Soc. Méd. des Hôp. de Lyon*, 13 Mai 1941.
44. JOYET. — *Schweiz. Med. Wschr.*, 84, 491, 1954.
45. KAHLER. — Carcinoma of the prostate a pathological studie. *J. of Urologie*, 41, 1939.
46. KIDD. — Col. Spring. Harbor Symposia on quantitative Biologie, 1947, 11, 94, 1946.
47. KOHLER. — Sur l'expérimentation et les résultats de l'emploi des substances antimitosiques. *J. Chir.*, T. 69, 2, Février 1953, 135.
48. LACASSAGNE (A.). — Résultats expérimentaux du traitement des cancers par les hormones. Rapport au XXVII^e Congrès Français de Médecine. Genève, 1^{er} Octobre 1949.
49. LEGAIT DE RAMAIX. — Infiltration néoplasique des nerfs périphériques. *Acta Neur. et Psych. Belg.*, 1952, 52, 111-115.
50. LENTI. — Recherches chimiques, biologiques et hormonales sur l'action d'extraits de glande pinéale chez les sujets porteurs de tumeurs. *Minerva Medica*, 6 Janvier 1954, 11, 8.
51. LEVY (J. L.). — Influence inattendue d'une grossesse sur un épithélioma du col utérin. Guérison clinique après accouchement. Récidive 2 ans après. *C. R. Société Gynécologique*. Décembre 1951, 21, N° 9, 290-293.
52. LEWIS, DEAN (W. F.) et RIENHOFF. — A study of the Results of operation for the cure of cancer of Breast. *Ann. Surg.*, 95, 336, 1952.
53. LOEPER. — Les facteurs protéolytiques du cancer. *Thèse Médecine*, Paris, 1943.
54. MAC DOWELLS. — The influence of transplantation upon immunological properties of Leukamick cells. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 25, 416, 1939.
55. MOON, SIMPSON, LI et EVANS. — Neoplasms in Rats treated with pituitary ground hormon. Absence of neoplasm in Hypophysectomised Rats. *Cancer Rese*, 11, 535-539, 1951.
56. MOON, SIMON et EVANS. — Inhibition of Methylcholantrene carcinogenesis by hypophysectomy. *Science*, 116, 313, 26, Septembre 1952.
57. MOREL et JOSSERAND. — Les thérapeutiques désinfiltrantes des néoplasmes. *Journal de Médecine de Lyon*, 20 Janv. 1951, 51. *Presse Médicale*, 5-IV-1952.
58. MOREL, ARLOING, JOSSERAND et HALPERN. — Action des substances anti-histaminiques de synthèse sur certaines variétés d'œdème néoplasique. *Bull. Soc. chim. biol.*, Mai 1942, 24, 1.367.

59. MOREL et JOSSERAND (A.). — Précisions concernant l'emploi des anti-histaminiques de synthèse dans le traitement palliatif des cancers épithéliaux. *Lyon Médical*, N° 19, 13 Mai 1951, T. 1, 316.
60. MOREL et JOSSERAND. — Les facteurs de diffusion des tumeurs. Congrès Cancer, Paris, 1950.
61. MOSINGER (Michel). — Traité de Neuro ergonomie 1946. Arquivos de Anato Patologica correlativa e histo fisiologica et neuro ergonomia. Masson, 1946.
62. NATALI. — Spermine dans le sang des cancéreux. *Setimana Medica*, Florence, 40, 123, 150, 15 Mai 1952.
63. O'FLYNN (C. P.). — Effect of hyaluronidase on induced transplantable tumors in mice. *Med. J. Australia*, 1950, 1, 356.
64. PAPIN. — Cancer du sein après maladie kystique traitée par l'hormone mâle. *Presse Médicale*, 21 Février 1951, 59, 12, 241.
65. PERRAULT (M.) et KLOTZ (B.). — Hypophyse et cancer du sein chez la femme. *Gazette Médicale*, 1 Janvier 1955, 27.
66. PERRAULT (M.). — Hypophysectomie et cancer du sein. *Presse Médicale*, 12 Décembre 1953, 80, 1.639-1.640.
67. PIRIE (A.). — A hyaluronidase and polysaccharide from tumors. *Brith J. Exp. Path.*, 1942, 23, 277.
68. REX COMAN (D.). — The invasive character of cancer growth and spreading factors. *J. Am. of Med. Sci.*, 1946, 211, 257.
69. ROUSSY. — Traité de Neuro-endocrinologie. Masson et Cie, 1946.
70. RUNDRE BASTIN. — T. E. M. in treatment of Neoplastic Disease. *Blood-New-York*, 7 May 1952.
71. SANDER et SCHMIDT. — Ueber die Wirkung von Epiphysen implantationen und Epiphysen extracten bei menschlichen malignen tumoren. *Wiener Klin. Wochr.*, 64, 505-508, 1952.
72. SANTY et DARGENT. — De l'influence aggravante de l'administration de testostérone sur le cancer du sein au début. *Presse Médicale*, 11 Sept. 1948, 53, 626-627.
73. SANTY, MOREL et JOSSERAND. — Les œdèmes et infiltrats péri-focaux des cancers. *Presse Médicale*, 23 Février 1946, 8, 117.
74. SAPHIR (O.). — Transfer of tumor Cells by surgical knife. *Surg. Gynec. and Obst.*, 63, 775, 1936.
75. SCLUZIEWSKI. — Correlations inter hepato-hormonales et hormono-hépatiques. *Gazette Médicale de France* 1 Mars 1952.
76. SEIBERT (M. Y.), ATNO (A. J.) et CAMPBELL (H. W.). — Variation in protein and polysaccharide content of sera in the chronic diseases, tuberculosis, sarcoidosis and carcinoma. *J. of Clin. Investig.*, 1947, 26, 90.
77. SHULMAN. — Studie on the inhibition of the proteolytic enzymes by serum. *J. of Exp. Med.*, 1952, 6, 571.
78. SICARD (A.). — La fréquence des métastases ovariennes des cancers du sein. *Presse Médicale*, 4 Sept. 1948, 51, 606.
79. TOURAINE et ROBERT-BENON (Mme). — Carcinose cutanée généralisée en explosion 7 et 10 ans après l'exérèse d'un cancer des deux seins. *C. R. de la Société Française de Dermatologie Syphiligraphie*, 13 Février 1947.

80. VANSTEENBERGHE (Mlle). — Contribution à l'étude du sucre virtuel ou protéidique sanguin chez les néoplasiques. *Thèse Doctorat Pharmacie*, Lyon, 1941.
 81. WALDRON. — Subnormal reponse to cream in cancerous patients. *Cancer Philadelphia*, 5, 429, 642. Mai 1952. Partial index.
 82. WALLIN, PAYER et ISIDOR. — *C. R. Soc. Fr. Gynéc.*, Nov. 1951.
 83. WATERMANN. — Cancer et immunologie. Ant. v. Leeuwenhoeknis, Amsterdam. *Bull. Ass. Franç. pour l'Etude du Cancer*, N° 3, T. 42, 1955.
 84. WEISBROD (F. G.). — A serum polysaccharide in cancer. *J. Labor. a. cl. Med. St-Louis*, 1950, 35, 408.
 85. WEST et WITHMORE. — Effects of bilateral adrenalectomy upon neoplastic disease in man. *Cancer Philadelphia*, 5-Juillet 1952.
-

TABLE DES MATIÈRES

	PAGES
INTRODUCTION	13
PREMIÈRE PARTIE. — <i>Les poussées évolutives au cours de l'évolution des épithéliomas</i>	15
DEUXIÈME PARTIE. — <i>Les stabilisations spontanées et provoquées au cours de l'évolution des épithéliomas</i>	19
<i>Chapitre I : Etude des stabilisations spontanées</i>	19
I. Les stabilisations de la tumeur primitive ..	19
II. Les stabilisations des métastases	21
III. Les cas portant à discussion	22
IV. Les stabilisations paraissant favorisées par des conditions spéciales	23
<i>Chapitre II : Etude des stabilisations provoquées</i> ..	25
I. La chirurgie	25
II. La radiothérapie	26
III. La chimiothérapie curative	27
IV. La chimiothérapie palliative :	28

TROISIÈME PARTIE. — <i>Pathogénie de l'évolution cancéreuse</i>	39
I. La croissance	39
II. Le mécanisme de l'extension	44
III. Les moyens de défense de l'organisme	47
CONCLUSIONS	51
BIBLIOGRAPHIE	53

